

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：32701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09512

研究課題名（和文）タモキシフェンがもたらす子宮内膜の特徴的細胞変化の分子基盤と薬物有害反応への関与

研究課題名（英文）Molecular basis of characteristic endometrial cellular changes induced by tamoxifen

研究代表者

寺川 純平（Terakawa, Jumpei）

麻布大学・獣医学部・講師

研究者番号：90777731

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：乳がん患者に使用されるタモキシフェンが子宮機能に与える影響について、マウスモデルでの解析に取り組んだ。雌マウスへの1ヶ月間の暴露は、その後の休薬期間を挟んでも妊娠率の低下を引き起こし、子宮内膜の器質的変化を生じさせた。暴露個体では初回妊娠時の排卵数、着床数の減少が認められ、妊娠中の血中プロゲステロン濃度には影響を与えないものの、胎盤の形成異常（流産部位）の増加や、分娩の遅延傾向も認められた。これらのことから、タモキシフェン暴露は妊娠の様々な段階に影響を及ぼし、妊孕性を低下させることが明らかになった。子宮上皮における腺形成能の亢進は、子宮体癌の発症リスクを増大させる要因になると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

タモキシフェンは5年間の投与で乳癌の再発を有意に抑えるが、10年間の使用でさらに効果が高まることが報告されている。タモキシフェンが長期間使用される頻度が増えるに従い、弊害としての妊孕性低下や子宮における発がんリスク増加の機序解明は重要である。本研究は実験的処置から、タモキシフェン暴露がマウスにおいても妊孕性低下や子宮の器質的変化を生じることを明らかにした。子宮腺形成に関わるシグナル亢進が子宮体癌の発症に重要である点については、代表者らが過去に報告しており、本研究と合わせて、子宮腺形成に関わるシグナル亢進と子宮間質異常が、タモキシフェン暴露が発がんに関与する理由ではないかと考える。

研究成果の概要（英文）：We worked to analyze the effects of tamoxifen, which is used in breast cancer patients, on uterine function in a mouse model. One month of exposure to tamoxifen in female mice resulted in a decrease in pregnancy rate and organic changes in the endometrium, even after a subsequent withdrawal period. Exposed females showed a decrease in the number of ovulations and implantations during the first pregnancy, and although it did not affect serum progesterone levels during pregnancy, there was also an increase in abnormal placental formation (sites of abortion) and a tendency toward delayed delivery. These findings suggest that tamoxifen exposure affects various stages of pregnancy and reduces fertility. Increased glandular formation potential in the uterine epithelium was thought to be a factor that increased the risk of developing endometrial cancer.

研究分野：生殖生物学、実験動物学

キーワード：子宮内膜 タモキシフェン 妊娠 子宮体癌

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

選択的エストロゲン受容体調節薬であるタモキシフェンは、閉経前ホルモン受容体陽性乳癌に対する術後内分泌療法薬として使用される一方で、妊孕性の低下や子宮体癌発症リスクの増加といった薬物有害反応を引き起こす。なぜタモキシフェンが子宮でそのような薬物有害反応を引き起こすのか、その根本的な原因はいまだ明らかでない。本研究は、マウスモデルを用いた解析により、短-中・長期間のタモキシフェン暴露が子宮内膜にもたらす細胞変化の分子機構を調べ、妊娠や生殖サイクル、子宮環境への影響を検証する。

2. 研究の目的

選択的エストロゲン受容体調節薬であるタモキシフェンは、閉経前ホルモン受容体陽性乳癌に対する術後内分泌療法薬として使用される一方で、妊孕性の低下や子宮体癌発症リスクの増加といった薬物有害反応を引き起こす。タモキシフェンは子宮においてエストロゲン作用を誘発することが知られているが、薬物有害反応の原因は単にタモキシフェンが有するエストロゲン作用だけでは説明できない。本研究は、タモキシフェン特異に引き起こされる異常な子宮内膜の細胞変化とそれを引き起こす遺伝子発現変化がヒトでの薬物有害反応を引き起こす根本原因ではないかという発想のもと、タモキシフェン暴露が子宮内膜にもたらす細胞変化の分子機構とその影響を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、マウスモデルを用いて、i) タモキシフェン暴露により生じる子宮内膜(間質-上皮)の形態学的変化と機能的変化、および ii) タモキシフェン暴露がもたらす妊娠への影響、iii) 子宮体がん前癌発症モデルマウスへの暴露影響について解析した。タモキシフェンの投与は、経口投与あるいは皮下へのインプラント投与により実施した。

i) では、最初に解析に最も適した暴露期間を決定した。子宮間質と上皮でどの程度の暴露により細胞変化が現れるのかをそれぞれマーカーとなる分子の発現動態を指標に検証した。

ii) では、性成熟に達したマウスでタモキシフェンの暴露を行い、一定の休止期間を挟んだ後、排卵、卵管輸送、胚着床、胎盤形成、妊娠維持、分娩の妊娠の各段階においてコントロールとの解剖学的、組織学的な比較解析を行った。

iii) では、子宮内膜増殖症を発症する遺伝子改変マウスを用いて、タモキシフェン暴露により、癌の発症に至るかどうかを病理組織学的に解析した。

4. 研究成果

乳癌患者の治療目的で投与される相当量(0.4 mg/kg/day)のタモキシフェンをマウスに投与した結果、単回投与ではエストロゲンと同様の子宮上皮の細胞増殖と遺伝子発現変化を示したが、1ヶ月間の投与ではエストロゲンの作用では認められない子宮内膜の組織学的変化を引き起こした(図1)。特に子宮腺の過形成・異常形成(図1)と間質への膠原線維の蓄積(図2)が顕著であった。この子宮内膜の変化はタモキシフェン投与終了1ヶ月後にも持続したことから、一過性の変化でないことが明らかになった。子宮腺の過形成・異常形成は Wnt/ β -Catenin シグナルの活性化(図3)と FOXA2 の異常発現(図4)に原因があると考え

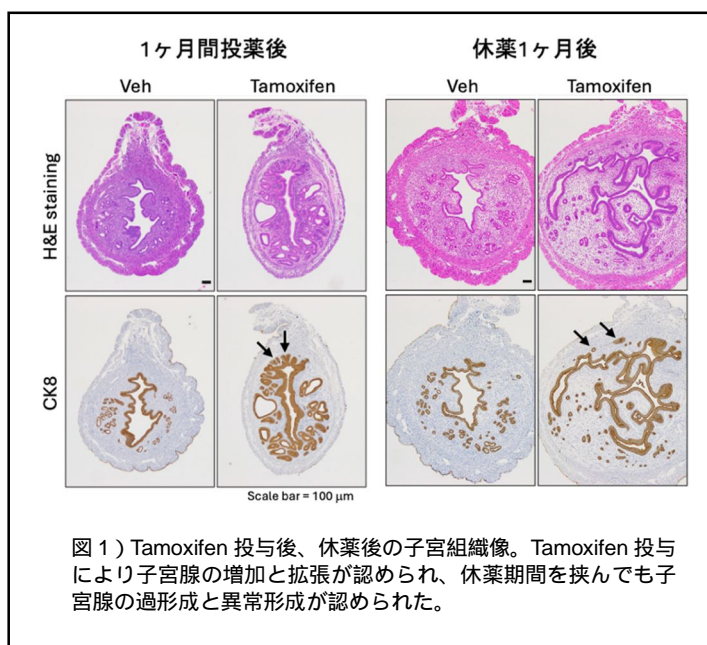


図1) Tamoxifen 投与後、休薬後の子宮組織像。Tamoxifen 投与により子宮腺の増加と拡張が認められ、休薬期間を挟んでも子宮腺の過形成と異常形成が認められた。

られた。

これらのマウスでは初回妊娠率がおよそ 40%低下した。2 回目以降で回復傾向にあった。妊娠率低下の原因は、排卵数の低下に伴う着床数の低下として認められたが、妊娠中期での異常な着床部位の増加のほうがより顕著であった。妊娠維持にともなう血中プロゲステロン濃度には、実験区と対照区で有意な差が認められなかったことから、子宮内膜での組織学的変化が妊娠の維持を困難にしていると考えられた。また、妊娠が進行した個体においても分娩時期の遅延が認められた。

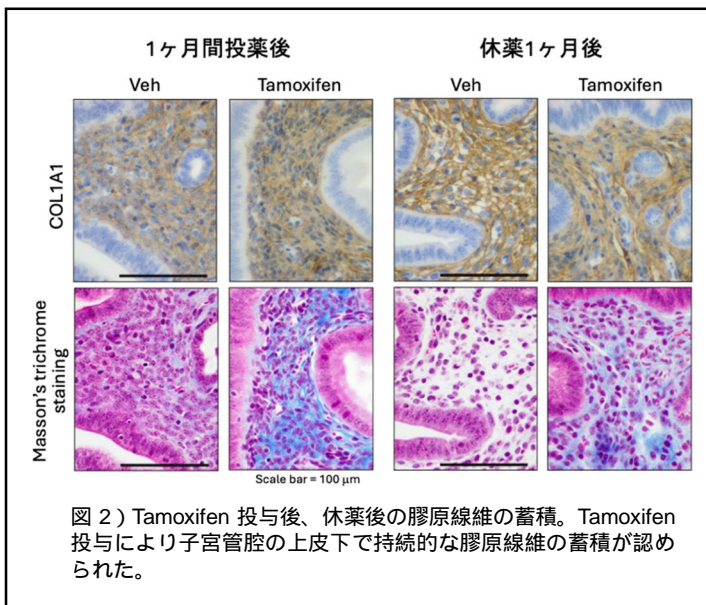


図 2) Tamoxifen 投与後、休薬後の膠原線維の蓄積。Tamoxifen 投与により子宮管腔の上皮下で持続的な膠原線維の蓄積が認められた。

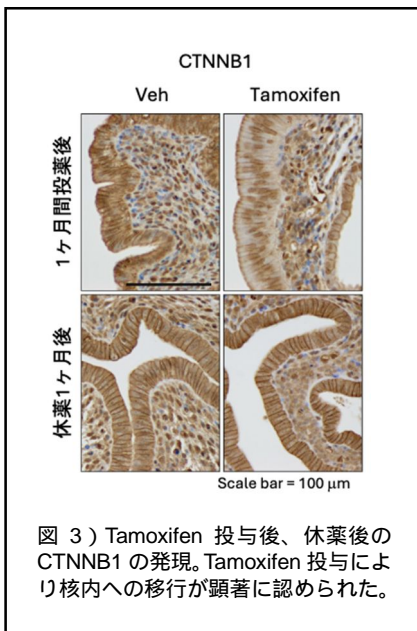


図 3) Tamoxifen 投与後、休薬後の CTNNB1 の発現。Tamoxifen 投与により核内への移行が顕著に認められた。

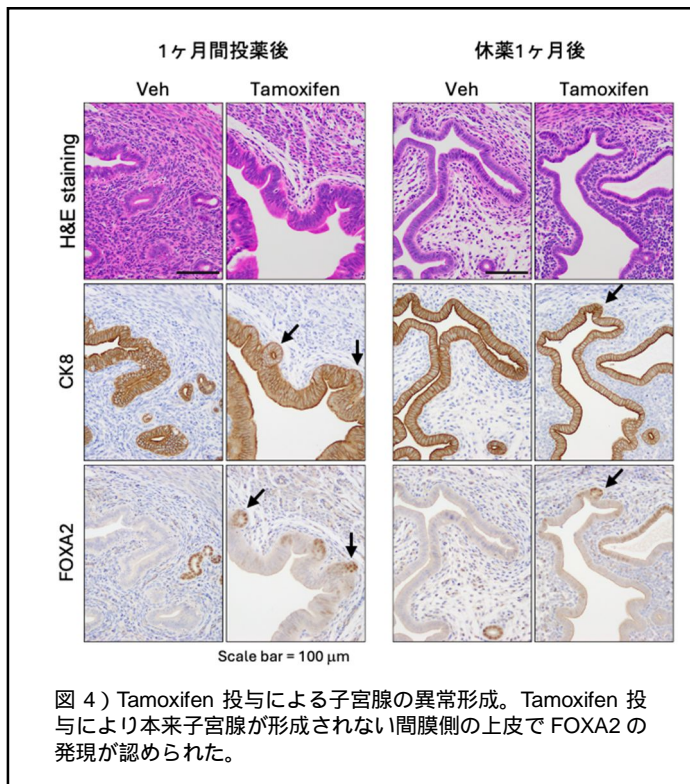


図 4) Tamoxifen 投与による子宮腺の異常形成。Tamoxifen 投与により本来子宮腺が形成されない間膜側の上皮で FOXA2 の発現が認められた。

本研究から、タモキシフェンの長期投与の方法について、経口投与だけでなくおよびシリコンインプラントによる暴露でも同様に子宮内膜の組織学変化が認められることが明らかになった。使用するマウスの系統によっては妊孕性試験の結果に差が生じたことから、処置そのものが妊娠率を低下させる要因とならないか十分な検討が必要である。

子宮内膜増殖症を発症する遺伝子改変マウスへの持続的なタモキシフェン暴露は、上皮内腫瘍形成を促進する作用がある可能性が示唆された。今後子宮腺の形成能を評価するための新たな遺伝子改変マウスを作製した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Mise Yuka, Hamanishi Junzo, Daikoku Takiko, et al.	4. 巻 43
2. 論文標題 Immunosuppressive tumor microenvironment in uterine serous carcinoma via CCL7 signal with myeloid-derived suppressor cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 647 ~ 658
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/carcin/bgac032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Atsuko Kageyama, Jumpei Terakawa, Junya Ito, Naomi Kashiwazaki	4. 巻 2
2. 論文標題 Roles of zinc signaling in mammalian reproduction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Metallomics Research	6. 最初と最後の頁 64 ~ 73
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 寺川 純平	4. 巻 39
2. 論文標題 受精卵を用いたゲノム編集の基礎	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Mammalian Ova Research	6. 最初と最後の頁 3 ~ 8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Namiki Takafumi, Terakawa Jumpei, Karakama Harumi, Noguchi Michiko, Murakami Hironobu, Hasegawa Yoshinori, Ohara Osamu, Daikoku Takiko, Ito Junya, Kashiwazaki Naomi	4. 巻 13
2. 論文標題 Uterine epithelial Gp130 orchestrates hormone response and epithelial remodeling for successful embryo attachment in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-27859-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takafumi Namiki, Maki Kamoshita, Atsuko Kageyama, Jumpei Terakawa, Junya Ito, Naomi Kashiwazaki	4. 巻 92
2. 論文標題 Utility of progesterone receptor-ires-Cre to generate conditional knockout mice for uterine study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Animal Science Journal	6. 最初と最後の頁 e13615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/asj.13615	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件(うち招待講演 1件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Jumpei Terakawa
2. 発表標題 Cell fate commitment of the Mullerian duct epithelium.
3. 学会等名 The 3rd Veterinary Technology & Nursing International Seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺川純平・松尾和裕・並木貴文・大友茉奈・影山敦子・伊藤潤哉・柏崎直巳
2. 発表標題 胎盤形成における白血病阻止因子受容体の役割に関する研究
3. 学会等名 第29回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大黒 多希子 (Daikoku Takiko) (30767249)	金沢大学・疾患モデル総合研究センター・教授 (13301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	藤原 浩 (Fujiwara Hiroshi) (30252456)	金沢大学・医学系・教授 (13301)	
研究分担者	小野 政徳 (Ono Masanori) (70348712)	東京医科大学・医学部・准教授 (32645)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関